

認知症を取りまく話題 この10年とこれから

血管性認知症の概念の変遷… アルツハイマー病との相同性

長田 乾

はじめに

血管性認知症の概念は、17世紀に Thomas Willis が脳卒中により片麻痺と認知機能障害を呈した症例について、外傷性脳損傷や薬物中毒などと鑑別して記載した文献に遡ることができ、脳卒中と認知機能低下の因果関係について言及したものはなかった。その後、脳卒中の臨床病理学的研究が進み、19世紀末には脳出血と脳梗塞が区別して論じられるようになり、認知機能と脳血管障害の関連性に注目した論文が登場する。

Binswanger と Alzheimer の業績

1894年に Otto Binswanger は、臨床的には認知機能低下と片麻痺、半身の感覚障害、失語症などの神経脱落症状を呈し、病理学的には脳萎縮、著明な白質病変、脳室拡大などの特徴を有する8例を報告したが、血管性認知症の概念を示した最初の論文とされる¹⁾。さらに、1902年に Alois Alzheimer が大脳白質、内包、基底核、脳幹などに著明なグリオーシスや脳梗塞を有し認知機能低下をきたした症例を報告し、その当時認知機能低下の主たる原因と考えられていた梅毒との違いを強調した²⁾。

Alzheimer は、大便秘塞よりもむしろ複数の小便秘塞が、脳卒中後認知症の原因となり得ることをその論文の中ですでに予測していた。

血管性認知症の疾患単位としての認知

Binswanger と Alzheimer の業績に基づいて、Emile Krapelin は1910年に著した精神科教科書の中で、血管性認知症を、①脳卒中後認知症 (dementia post-apoplexian)、②多発性小梗塞による認知症 (état criblé)、③老人性血管性大脳萎縮 (granular atrophy)、④皮質下性動脈硬化性脳症 (Binswanger) の4病型に分類し、血管性認知症が疾患単位として認知されるようになった。この教科書の中で、「初老期認知症」に対する疾患名として、現在でいう「血管性認知症」を「動脈硬化性精神病」と命名したために、加齢に伴う動脈硬化によってもたらされる低灌流が認知症を形成するという漠然とした因果関係を示唆する考え方、すなわち「動脈硬化

性認知症」あるいは「脳動脈硬化症」という診断名が後に定着することに大きな影響を及ぼすことになる。また、認知症の原因疾患に関して、アルツハイマー病が血管性認知症のいずれか二者択一という二分論が強調される傾向にも少なからず影響を及ぼした。

認知症の臨床病理学的研究

その後、認知症の臨床病理学的研究が盛んになり、アルツハイマー病が認知症の最も大きな原因であることが明らかにされる一方で、剖検所見から、梗塞巣の体積が100 mlを超えると認知症を生じる可能性が高くなることから、梗塞巣の大きさが血管性認知症の形成の決め手になるという考え方も受け容れられた⁴。脳卒中臨床研究の大御所である C. Miller Fisher は、臨床病理学的検討から、アルツハイマー病を含めて、ラクナ梗塞は認知症の形成への関与は少なく、血管性認知症は脳梗塞のサイズの大小で決まる

問題であると主張した。⁵⁾

同時代に Walter Clement Alvarez が自らの数編の臨床報告をもとに、「脳内小血管の血栓を繰り返すことにより脳が徐々に破壊されて認知症を形成する」と主張し、血管性認知症における小梗塞の重要性を強調したが、当時は脳血管の動脈硬化が進行して低灌流に陥り血管性認知症を生じるという見方が主流で、あまり注目されなかった。

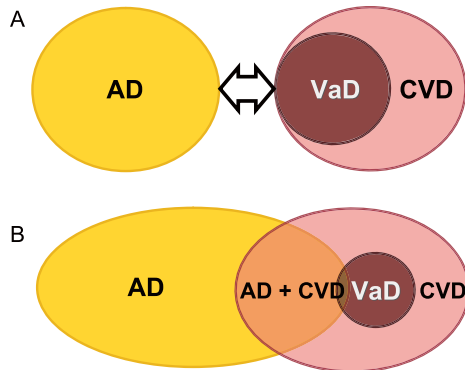
1974年に Vladimir Hachinski が、多発梗塞性認知症と題する論文の中で、「脳血管の動脈硬化のみでは認知症に至らず、複数の梗塞巣が蓄積することで認知症が生じる」と述べて以来、脳血管の動脈硬化と認知症の漠然とした結びつきを重視する考え方は下火になり、脳梗塞の集積が認知症を形成すると見なされるようになり、「動脈硬化性認知症」という用語は、「多発梗塞性認知症」に置き換わっていった。しかしながら、多発性脳梗塞が認知症の原因となり得る

ことが総論的に受け容れられるものの、いかなる認知障害・行動障害が血管病変により生じるのか、あるいは進行性の経過を辿る背景にアルツハイマー病の病変が関与している可能性などについての議論はその当時は不十分で、脳卒中の既往がある場合や画像診断で梗塞巣が検出される場合には、血管性認知症と積極的に診断される傾向は否めなかった。

NINDS・AIRENの診断基準

1983年に発表され、現在最も広く使われているNINDS・AIRENの診断基準⁶⁾では、認知症があり、脳血管障害が臨床像と画像診断から裏づけられ、さらに両者の関連性が証明できるといふ条件が示されている。病早期からの歩行障害、歩行が不安定で頻回の転倒、病早期からの排尿障害、仮性球麻痺、人格障害、意欲低下、抑鬱、情動失禁などは、血管性認知症に特異的な症候と記載されている。これに対して、

アルツハイマー病と血管性認知症の関連



A：かつては、アルツハイマー病（AD）か血管性認知症（VaD）のいずれか二者択一という二分論が主流であった。B：アルツハイマー病の診断基準を満たし、脳血管障害（CVD）を有する症例を「脳血管障害を有するアルツハイマー病（AD with CVD）」と呼ぶ。

早期から記憶・認知障害、失語、失行、失認を呈するがそれに対応する画像所見がないこと、局所神経徴候がないこと、画像診断で脳血管障害が認められないことは、「血管性認知症らしくない症状」に含まれている。この診断基準に従えば、脳卒中発症から3カ月以内に認知症が

現れる場合など、認知機能低下と脳血管障害との関連性が比較的明らかな場合には、診断は難しくはない。さらに、当時認知症の臨床診断において、アルツハイマー病か血管性認知症のいずれか二者択一という二分論が主流であったが、アルツハイマー病の診断基準を満たし、脳血管障害を有する症例に対しては、混合型認知症という用語の代わりに、「脳血管障害を有するアルツハイマー病」と呼ぶことを提唱している点は画期的な概念の導入と考えられる（図）。

Nun Study

さらに、脳血管障害とアルツハイマー病の結びつきに大きな衝撃を与えたのはNun Studyである。米国の修道尼を対象として、生前の認知機能と剖検所見を比較した前向き疫学研究で、病理学的にアルツハイマー病と診断された症例の中でも梗塞巣を有しない群のMMSEの平均得点が15点であったのに対して、梗塞巣を有す

る群では3点と有意に低かったことから、高齢者におけるアルツハイマー病の臨床像の形成には脳梗塞が関わっている可能性が示唆された。さらに、大梗塞と比較して、ラクナ梗塞を有する群の平均得点が有意に低かったことから、ラクナ梗塞がアルツハイマー病の発症を修飾する可能性が示唆された。さらに、英国の前向き病理学的研究¹⁰においても、死亡年齢85〜86歳の症例の剖検所見は、全体の78%に脳血管障害、70%にアルツハイマー病の病理所見が認められ、認知症を呈さない症例の33%にも、臨床的にアルツハイマー病と診断された症例と同等のアルツハイマー病の病理所見が存在し、ラクナ梗塞や白質病変などの脳血管障害は、認知症を呈した症例に有意に高率に認められたことから、ラクナ梗塞や白質病変がアルツハイマー病の病態に影響を及ぼす可能性が論じられた。

「脳血管障害を有するアルツハイマー病」

という概念の浸透

こうした疫学病理研究結果に加えて、脳血管障害とアルツハイマー病は、高血圧、糖尿病、高脂血症、アポリipoprotein遺伝子などの危険因子を共有することも明らかになり、アルツハイマー病をより広く解釈するようになり、「脳血管障害を有するアルツハイマー病」という概念はさらに広く受け入れられるようになった。¹¹⁾

わが国においては、「日本は欧米に比べて脳血管障害の発症が多いので、認知症の原因としても血管性認知症のほうがアルツハイマー病よりも多い」と漠然と信じられていたために、脳卒中の既往や画像診断で脳血管障害を指摘される場合には、安易に血管性認知症と診断される傾向にあった。しかしながら、NINDS・AIRENの診断基準の普及やZim Studyの発表などを契機に、「脳血管障害を有するアルツハイマー病」という概念が徐々に浸透し、脳血管

障害はアルツハイマー病の危険因子あるいは促進因子と考えられるようになりつつある。

血管性認知障害という概念の提唱

1995年には認知症に至らない比較的軽症の認知機能障害までも包含した血管性認知障害 (vascular cognitive impairment: VCI) という概念が提唱され、軽症の認知機能障害を含めて幅広くとらえて、病早期から積極的に治療を開始すべきと考えられている^{12,13}。しかしながら、血管性認知障害の定義には、①脳血管障害に起因する軽症の認知機能障害から血管性認知症までを広く包含する広義の考え方と、②アルツハイマー病に対する軽度認知障害のように、認知症には至らない軽症の認知機能障害のみを意味する狭義の考え方があり、研究者の立場によって用語の使い方が異なる。

おわりに

かつては、アルツハイマー病と血管性認知症は、認知症の原因疾患として両極に存在し、臨床診断において、アルツハイマー病が血管性認知症のいずれかを選択するという二分論を迫られたため、診断結果は脳卒中の既往や画像所見から血管性認知症に偏りやすい傾向にあったが、「脳血管障害を有するアルツハイマー病」という考え方を含めてアルツハイマー病をより広くとらえる概念が主流になりつつある。さらに、アルツハイマー病において微小血管病変やエネルギー輸送の障害などが明らかにされ、その病態においても血管障害との共通点が注目されている。

(秋田県立脳血管研究センター)

神経内科 部長)

文献

①Binswanger, O.: die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Klin. Wochenschr., 52, 1180-

- 1186(1894)
- ⌒Alzheimer, A. : Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage. *Z. psychiatrie*(Berlin), 59, 695~711 (1902)
- ⌒Kraepelin, E. : *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. II Band Klinische Opsyhiatrie*, Johann Barth. Leipzig(1910)
- ⌒Tomlinson, BE., et al. : Observations on the brains of demented old people. *J. Neurol. Sci.*, 11, 205~242 (1970)
- ⌒Fisher, CM. : Dementia in cerebrovascular disease. In : *Cerebrovascular Diseases*. Ed. JF Toole, RG Siekert, JP Whinsant Sixth conference. 232~236. New York : Grune & Stratton(1968)
- ⌒Alvarez, WC. : The little strokes. *JAMA*, 157, 1199~1204(1955)
- ⌒Hachinski, V., et al. : Multi-infarct dementia : a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 2, 207~210 (1974)
- ⌒Roman, GC., et al. : Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250~260 (1993)
- ⌒Snowdon, DA., et al. : Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun study. *JAMA*, 277, 813~817(1997)
- ⌒Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study(MRC CFAS) : Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet*, 357, 169~175(2001)
- ⌒Kalafatis, R. : Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Neurol. Sci.*, 203-204, 29~34 (2002)
- ⌒Bowler, JV., Hachinski, V. : Vascular cognitive impairment : a new approach to vascular dementia. *Baillieres. Clin. Neurol.*, 4, 357~376(1995)
- ⌒Hachinski, V., Munoz, D. : Vascular factors in cognitive impairment-where are we now? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 903, 1~5(2000)